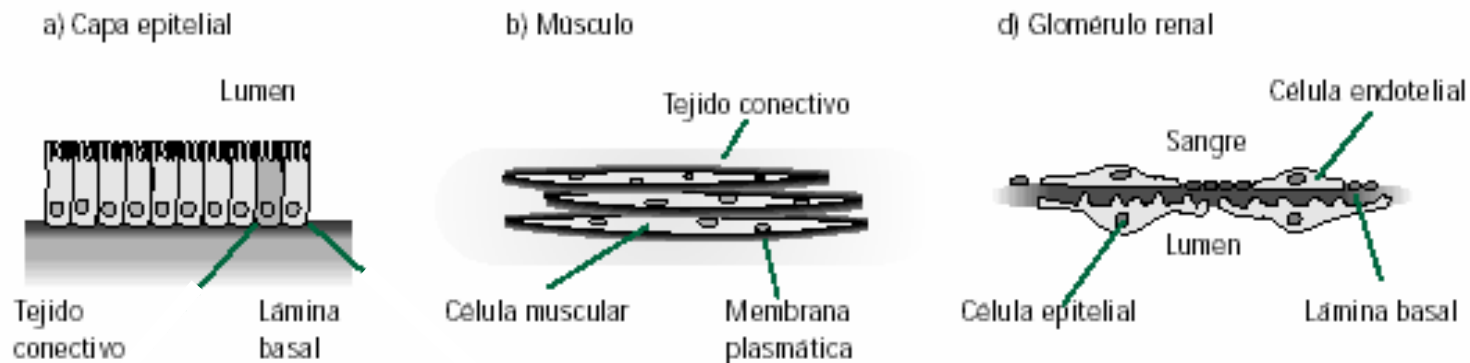


# Integración celular (organismos multicelulares)

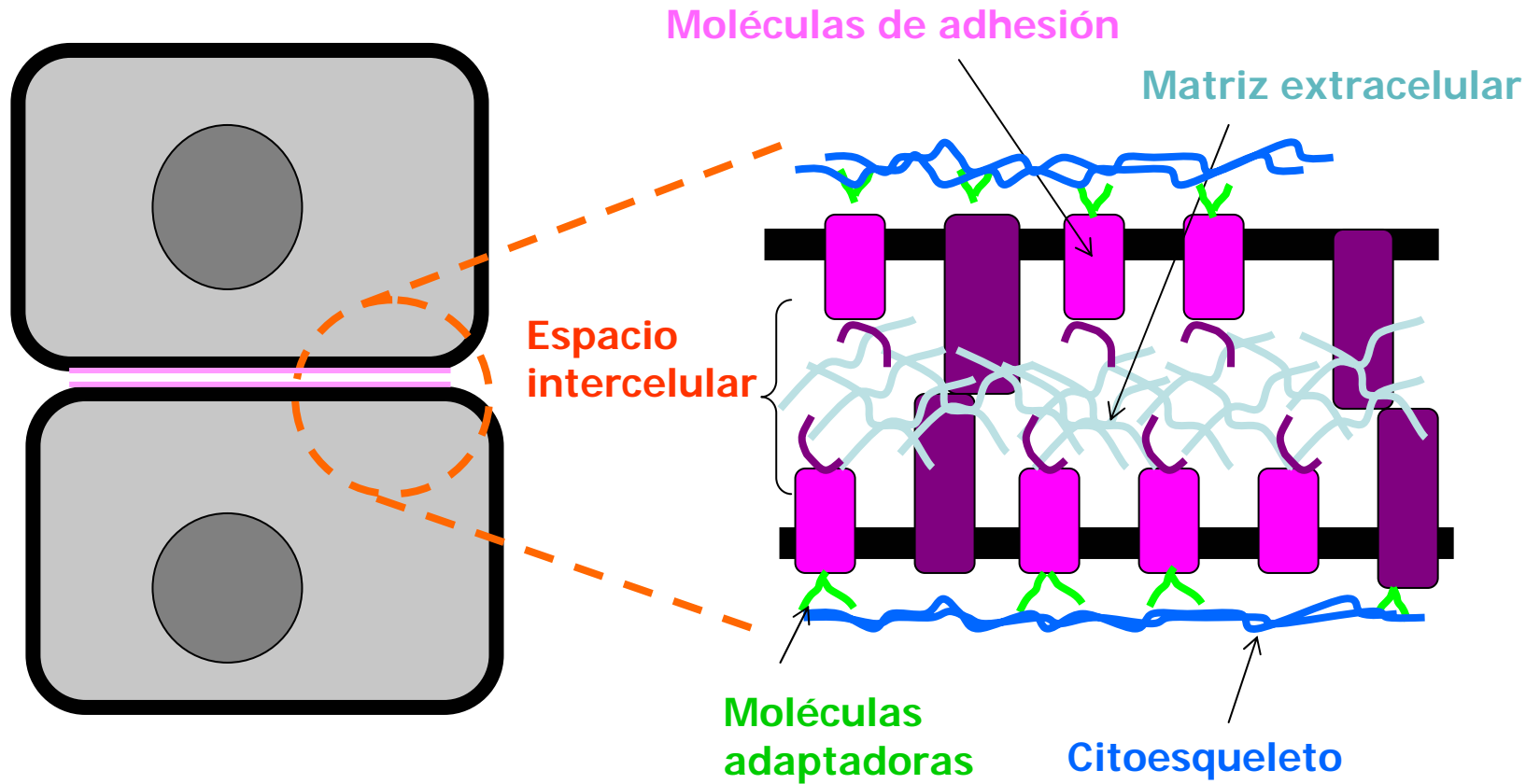
## Contactos celulares

- Estructuración de los tejidos (interacción física)



- Interacción funcional entre células  
Funcionamiento integrado (Comunicación intercelular)

## Contactos celulares



Modelación (desarrollo, diferenciación, reparación)

# Contactos celulares

## Moléculas de adhesión celular (CAMs)

Tipo de interacción

Unión célula-célula

Unión célula-matriz celular

### **Cadherinas**

CAMs tipo inmunoglobulinas

Selectinas

Mucinas

### **Integrinas**

## Uniones ("junctions")

Estrechuras o "tight junctions" (sellos intercelulares)

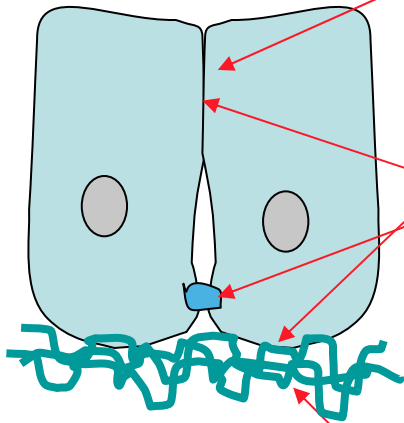
En hendidura o "gap junctions" (canales para el paso de moléculas pequeñas entre células)

## Matriz extracelular (EM)

Fibras de colágeno

Matriz de multiadhesión

Proteoglicanos



## Cadherinas

Son glicoproteínas integrales de membrana

Papel fundamental en uniones homofílicas **célula-célula**

Interactúan con el mismo tipo de cadherina expresada por otra célula (unión cabeza-cabeza )

Dependiente de  $\text{Ca}^{+2}$  (remoción del  $\text{Ca}^{+2}$  causa disociación celular)

El  $\text{Ca}^{+2}$  promueve formación de dímeros de cadherinas

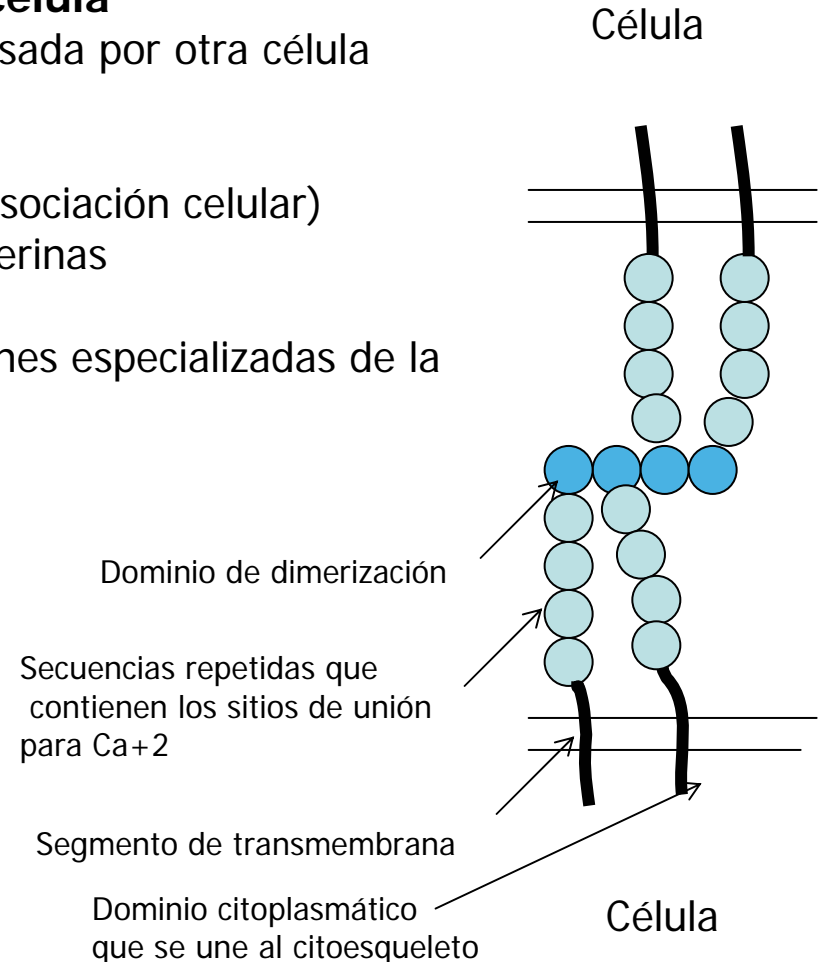
Las moléculas de cadherina se concentran en regiones especializadas de la superficie celular "las uniones adherentes"

Existen unos 40 tipos estructuralmente similares

Distribución tisular característica

Ej: E-cadherina (epitelios)

N-cadherina (tejido nervioso y muscular)



## MOLECULAS DE ADHESION CELULAR

CAMs de tipo inmunoglobulina (IgG) N-CAMs, ICAMs

**N-CAMs** (Nerve-cell adhesion molecules)

Glicoproteínas integrales de membrana

Abundantes en tejido nervioso

Pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig)

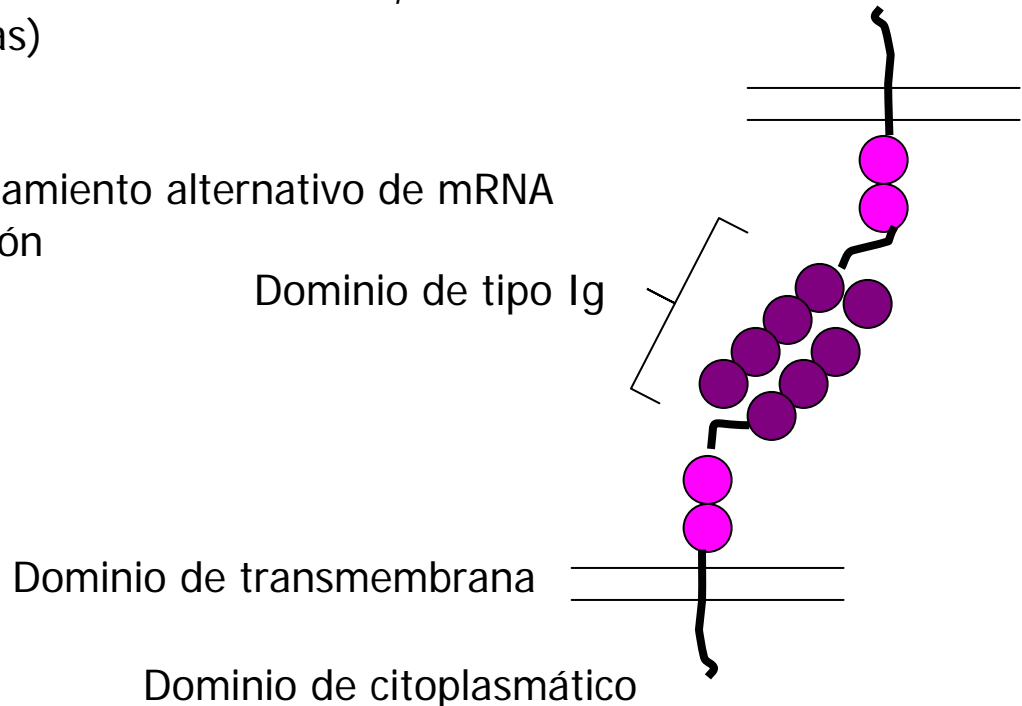
Median la unión entre células que expresan N-CAM (uniones homofilicas)

Interacción es independiente de  $Ca^{+2}$

El ácido siálico modula las propiedades de las N-CAMs, debilitando las interacciones (por repulsión de cargas negativas)

Producto de un gen único.

Diversidad generada por procesamiento alternativo de mRNA  
y mediante diferente glicosilación



# MOLECULAS DE ADHESION CELULAR

## Selectinas

Proteína integral de membrana

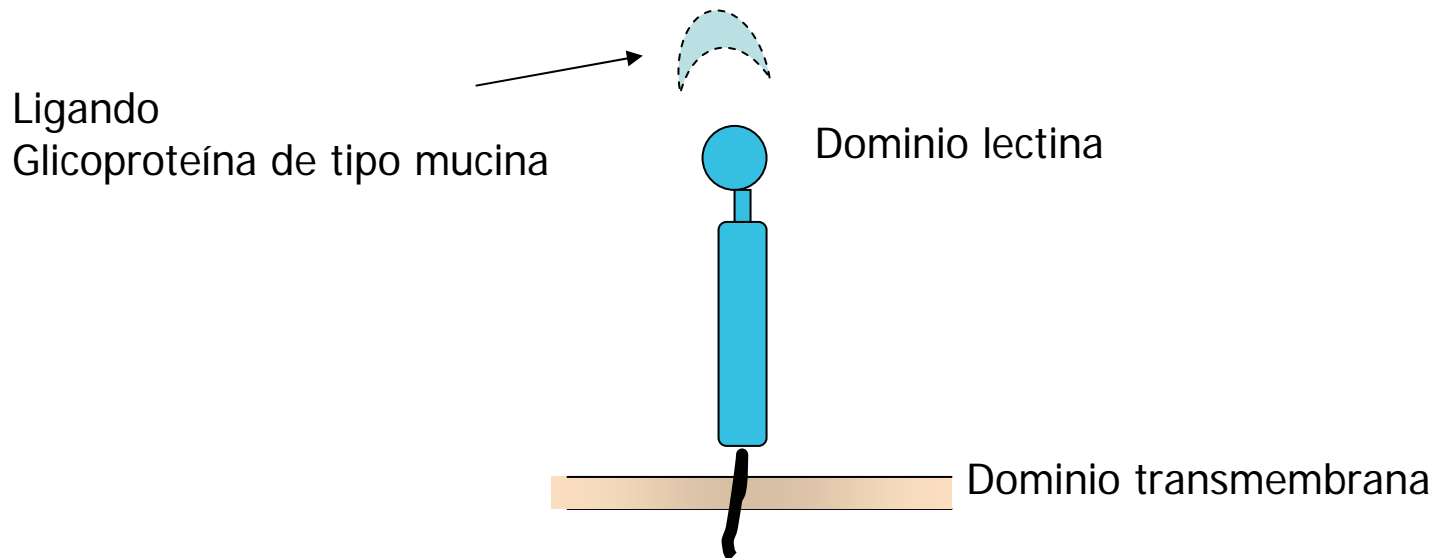
Media interacciones célula-célula heterofílicas

Une carbohidratos de proteínas (glicoproteínas) y glicolípidos

La unión es dependiente de  $\text{Ca}^{+2}$

La P-selectina se localiza en las células endoteliales

Participa en el proceso de extravasación (interacciones celulares transitorias relacionadas con paso de los glóbulos blancos a través de los vasos sanguíneos)



# MÓLECULAS DE ADHESION CELULA-MATRIZ EXTRACELULAR

## Integrinas

La principal de las moléculas de adhesión célula-matriz extracelular

Involucradas en interacciones débiles

Son heterodímeros de subunidades  $\alpha$  y  $\beta$

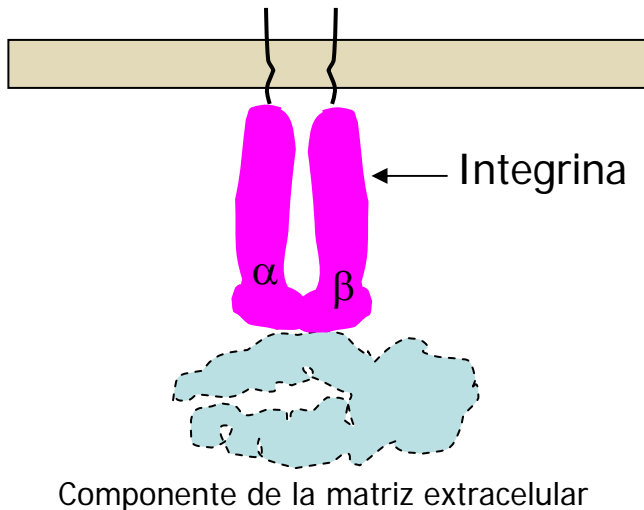
Se conoce 17 tipos de subunidades  $\alpha$  y 8 de subunidades  $\beta$

Diversidad generada por distintas combinaciones de  $\alpha$  y  $\beta$

Las células expresan distintas integrinas

Distintas integrinas se unen a distintos ligandos

Importancia en respuesta inmune, coagulación, diferenciación celular y otros

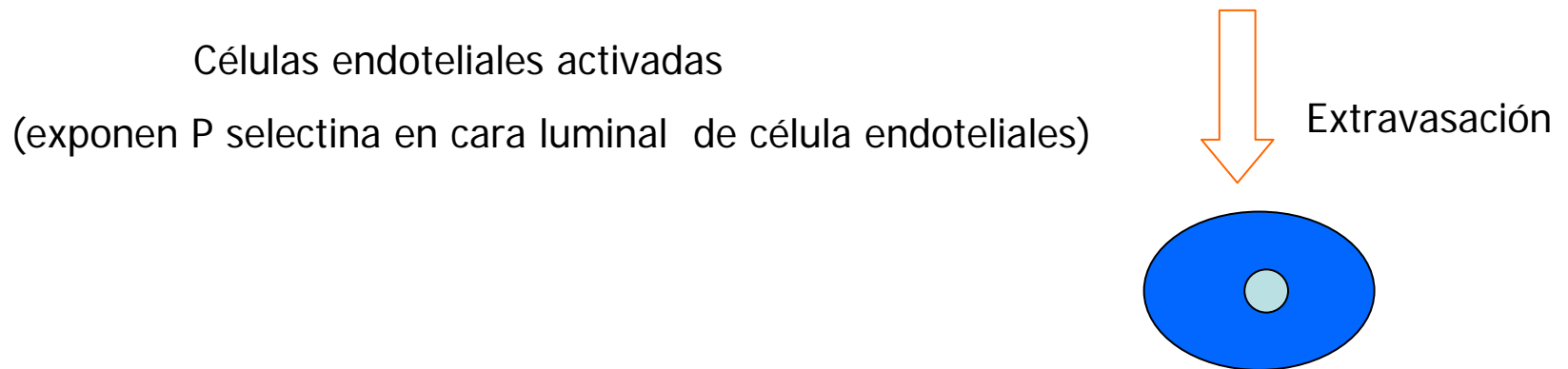
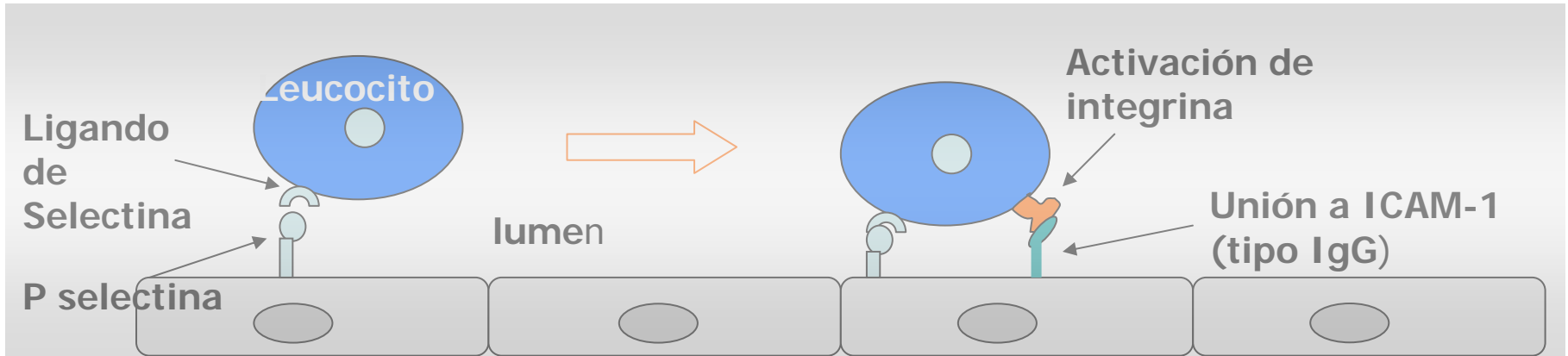
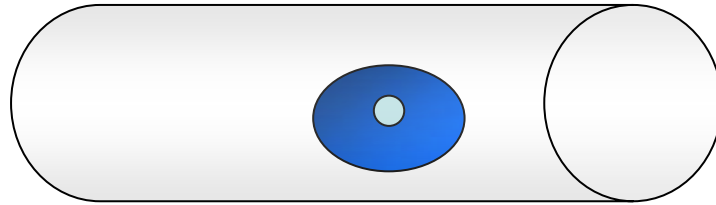


### Ejemplos

Integrina	Ligando de ME
$\alpha 1 \beta 1$	Colágenos, laminina
$\alpha 2 \beta 1$	Colágenos, laminina
$\alpha 3 \beta 1$	Fibronectina, VCAM1
$\alpha v \beta 1$	Fibronectina, vitronectina
$\alpha x \beta 2$	Fibrinógeno, C3b

Nota:

$\alpha L \beta 2$  interacciones célula-célula



Papel de CAMs en el proceso de extravasación



# Matriz extracelular (ME)

Contribuye a las propiedades estructurales/mecánicas del tejido:

- Forma
- Resistencia a la tracción
- Flexibilidad
- Amortiguación y lubricación

Participa en comunicación inter e intracelular

Determina la disponibilidad y concentración de moléculas solubles que actúan como señales para proliferación, diferenciación y otras funciones celulares

Provee sustrato para movilización celular (organogénesis)

Componentes de la ME varía entre tipos celulares

Colágenos

Lamininas

Fibronectinas

Proteoglicanos

# Colágenos

## Glicoproteínas

Existen 16 tipos

Los más abundantes

tipo I (piel, hueso, ligamentos)

tipo II (cartílago)

tipo III (músculo, vasos sanguíneos)

Polimeriza formando fibras o redes insolubles

Resistencia a la tracción

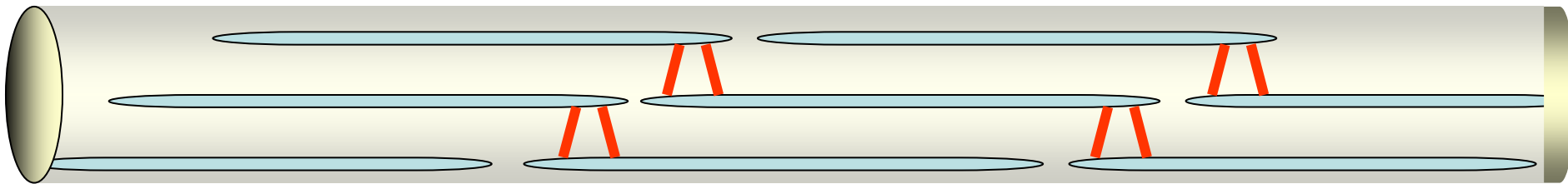
Estructura básica: triple hélice



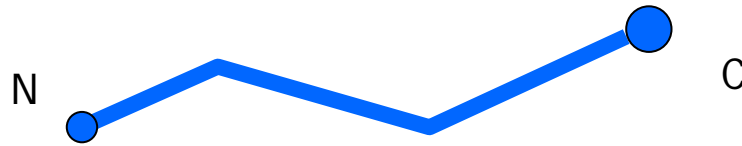
300 nm

Cadena polipeptídica

Fibrillas (50- 200 nm de diámetro)

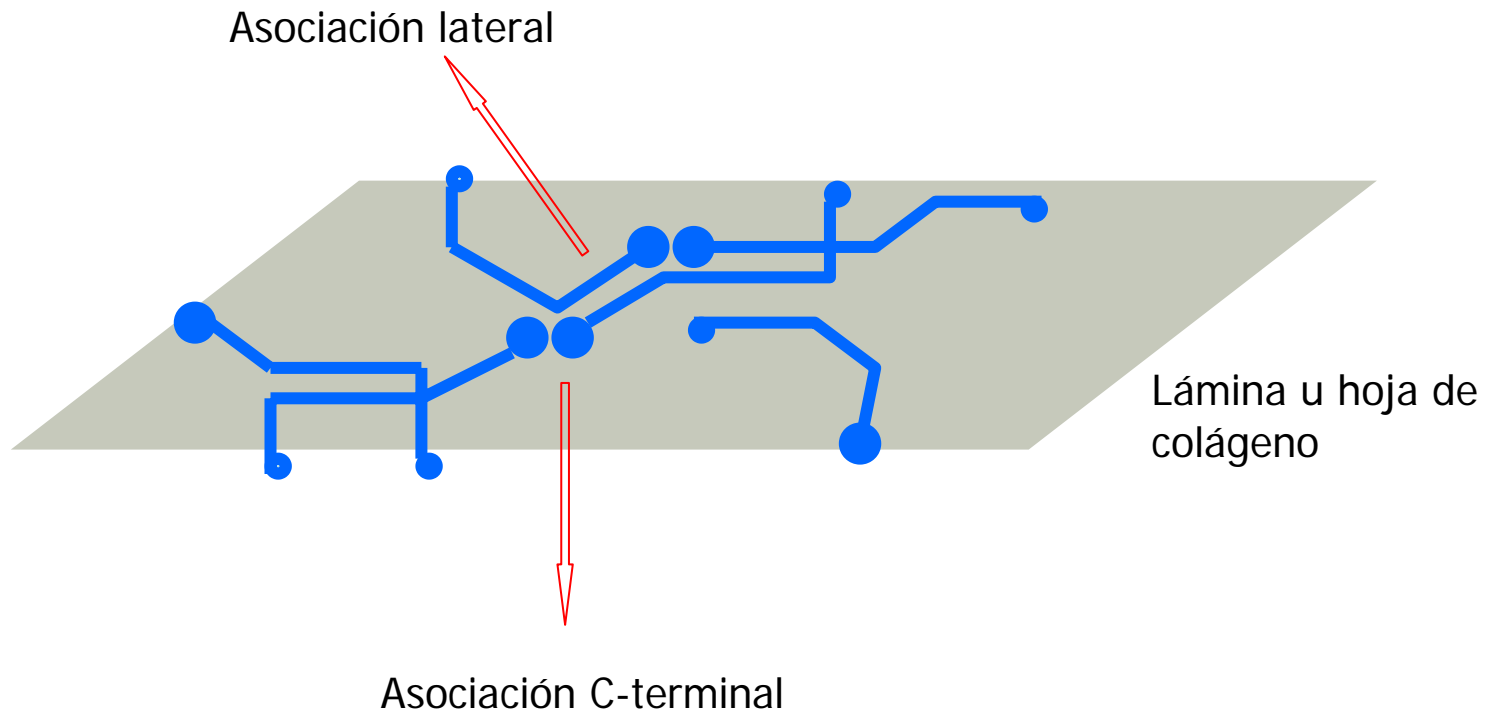


## Colágeno de tipo IV



### Estructura tipo red

Constituye la estructura básica de la lámina basal



# Laminina

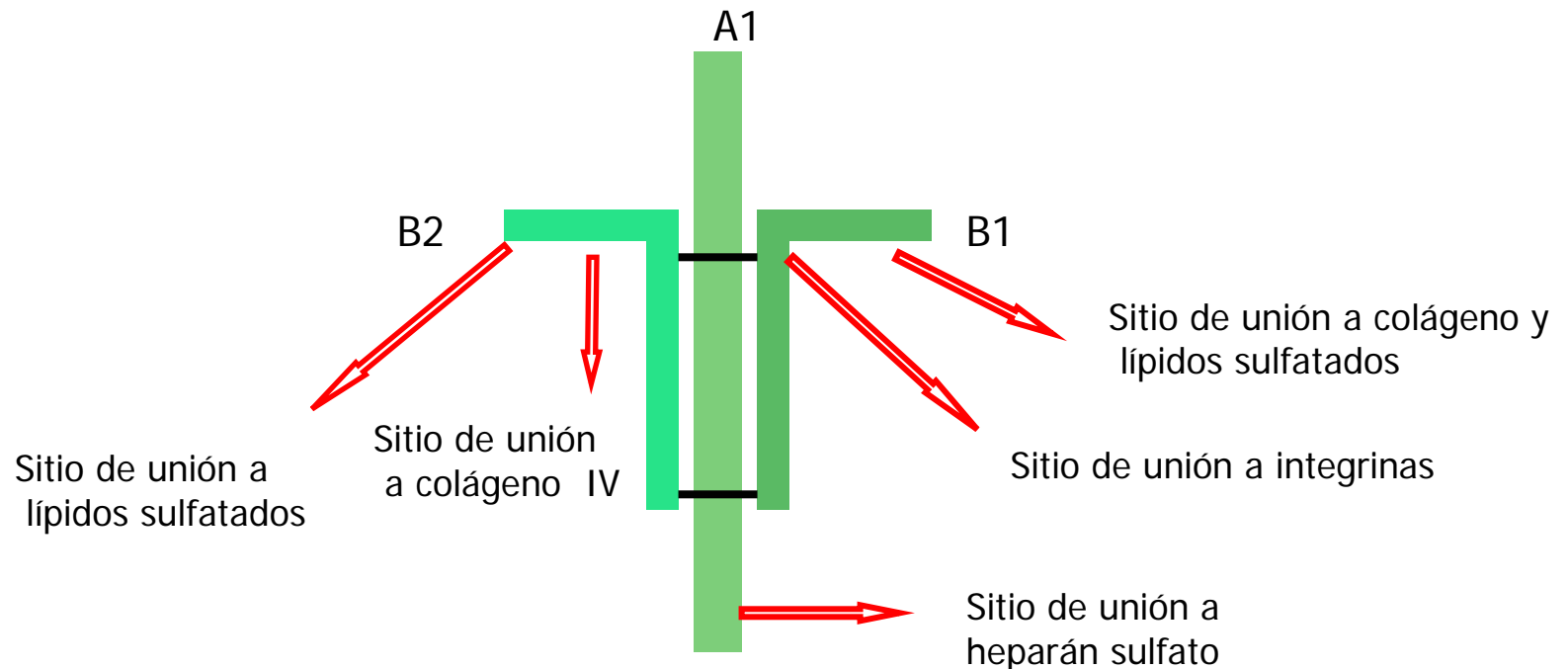
Proteína soluble de matriz extracelular

Heterotrímero: Cadena A, cadena B y cadena C

Existen isoformas de las cadenas, las que combinadas generan diversidad

Es componente de la lámina basal

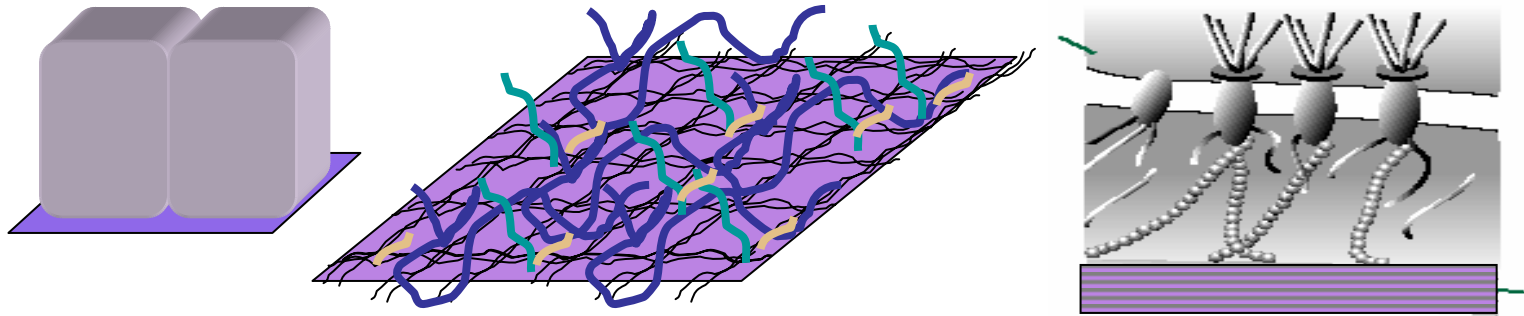
Es multiadhesiva: Tiene afinidad por receptores de superficie celular y componentes de la ME



# LAMINA BASAL

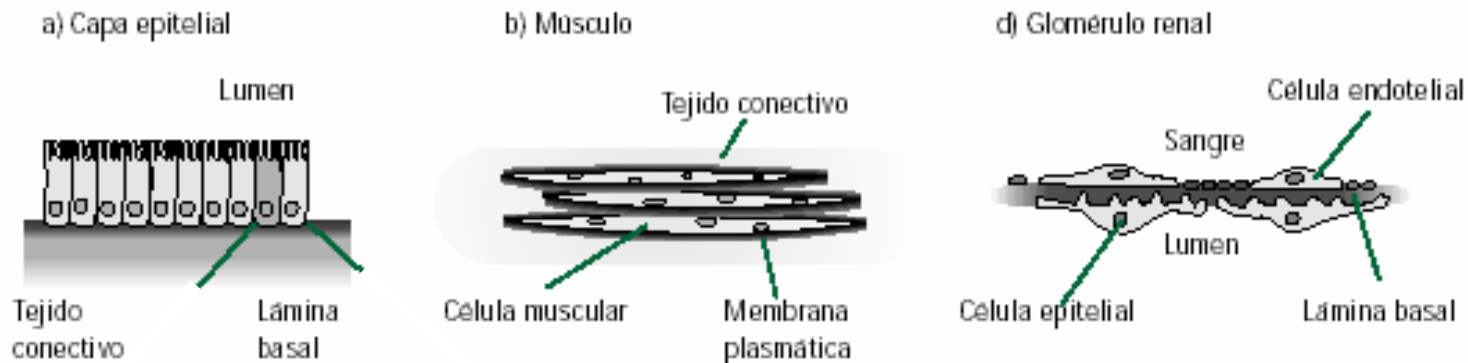
Estructura básica: Trama de colágeno IV y laminina

Otros Componentes: Perlecan (proteoglicano)  
Entactina (proteína multiadhesiva de ME)

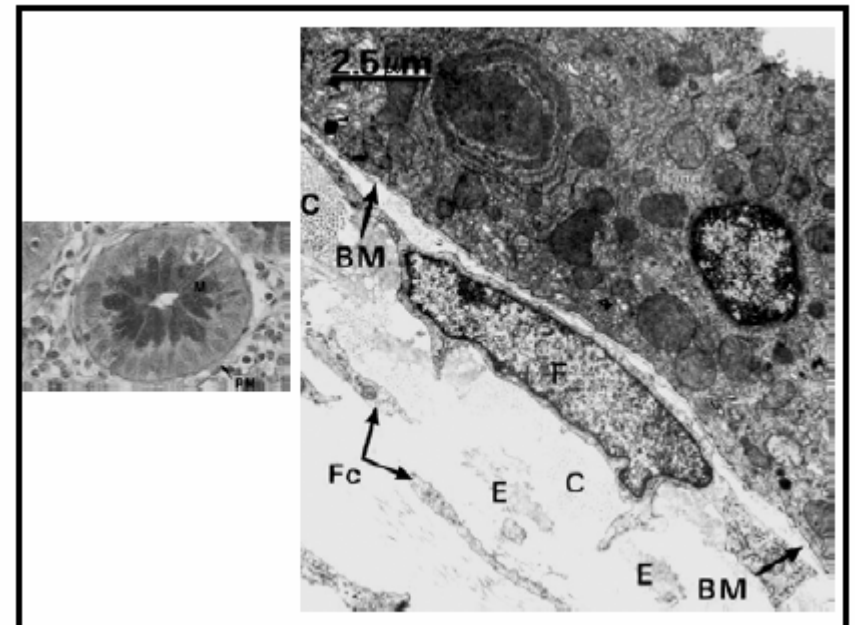
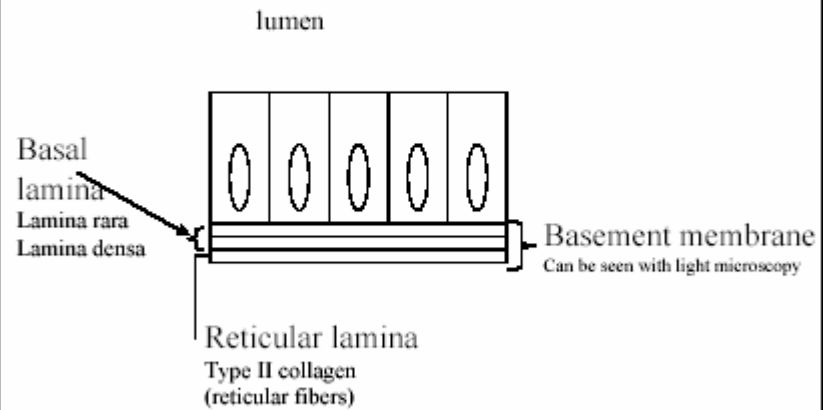


## Papel de la lámina basal en distintos tejidos

Epitelios      filtro de las moléculas que pasan hacia la sangre  
Endoteliales      filtro de las moléculas que pasan desde la sangre a los tejidos  
Músculo      conecta células adyacentes, manteniendo la integridad del tejido



## Basement membrane components



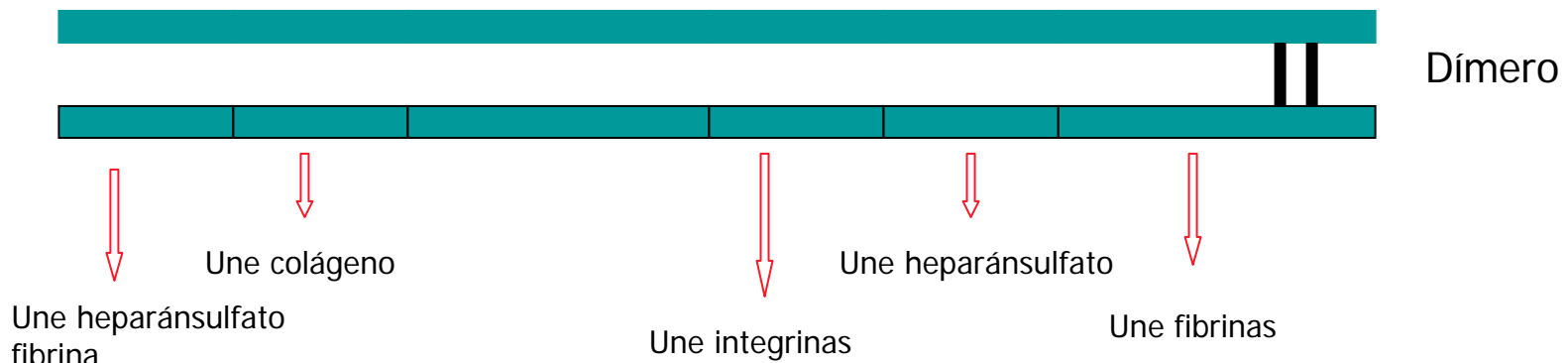
# Fibronectinas

Glicoproteína multiadhesiva soluble

Une células a matrices extracelulares que contengan colágeno (I, II, III y V)

Dimérica

Alrededor de 20 monómeros (procesamiento alternativo de mRNA)



Regula la forma de las células y la organización del citoesqueleto

Papel en la migración de células y desarrollo embrionario

# Proteoglicanos

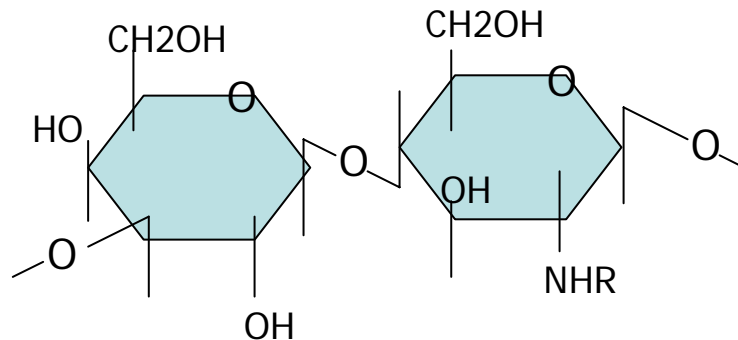
Proteínas grandes, hidratadas, viscosas

Componentes de la ME y de la superficie celular

Están constituidos por polímeros de disacáridos (glicosaminoglicanos o GAGs) unidos a una proteína

Proporcionan amortiguación

20 -100 unidades del tipo



Glicosaminoglicanos más comunes:

condroitín sulfato

hialurón (ácido hialurónico)

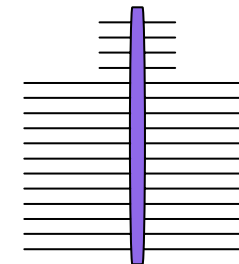
heparán sulfato (heparina)

dermatán sulfato

queratán o keratán sulfato

Suelen contener residuos sulfato que confieren cargas negativas

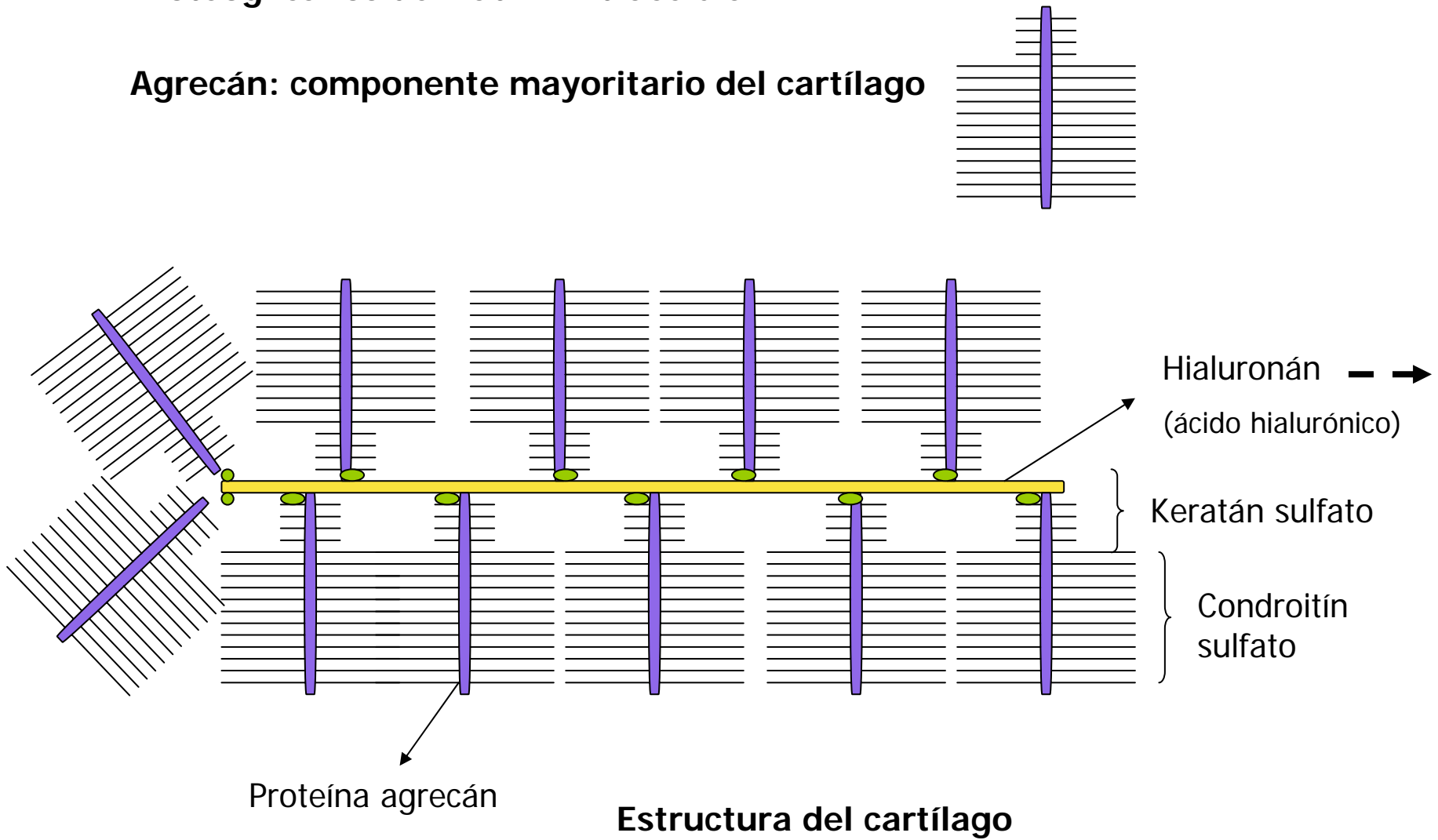
Múltiples glicosaminoglicanos penden de una proteína





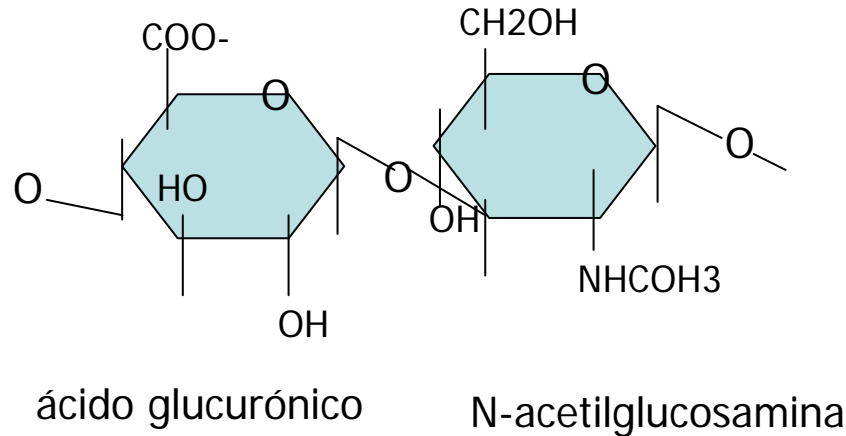
# Proteoglicanos de Matriz Extracelular

**Agregán:** componente mayoritario del cartílago



## Hialuronán (ácido hialurónico)

Polímero de hasta 50.000 unidades del disacárido



Forma un polímero hidratado con la consistencia de un gel viscoso

Proporciona turgencia y resistencia a la presión

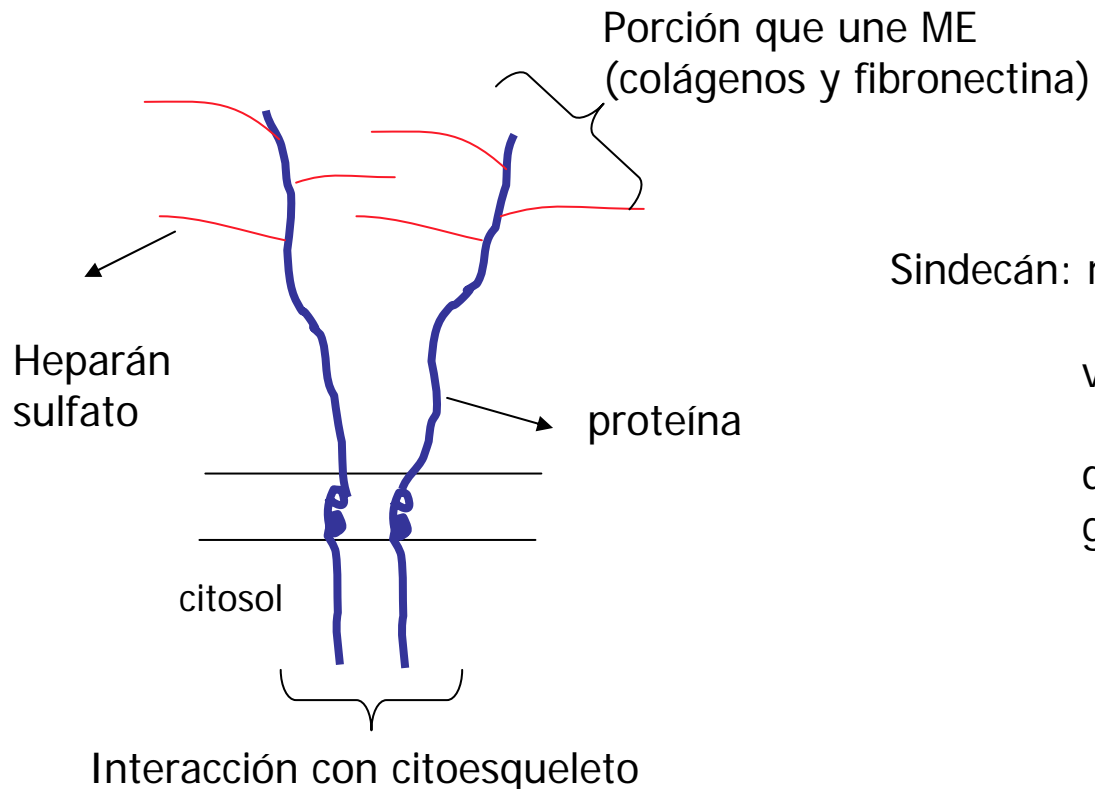
Facilita la migración celular e impide adhesión célula-célula  
(Importante durante desarrollo/morfogénesis)

# Proteoglicanos de superficie celular

Moléculas más pequeñas que los de ME

Funciones: Facilitan interacciones de la ME con las células (similar a CAMs)  
Unen moléculas involucradas en señalización

## Dímero de sindecán

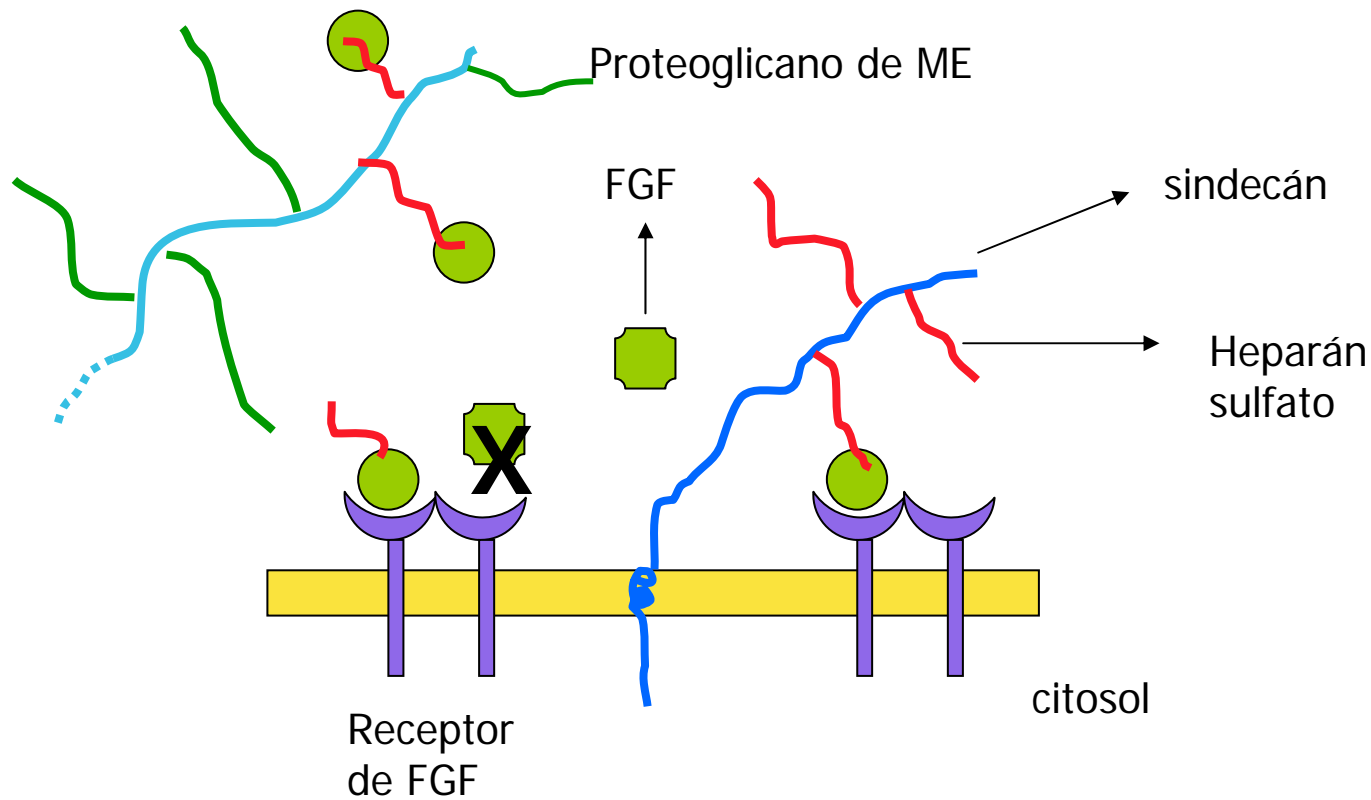


Sindecán: más abundante

varios tipos (sindecán 1, 2, 3 y 4)

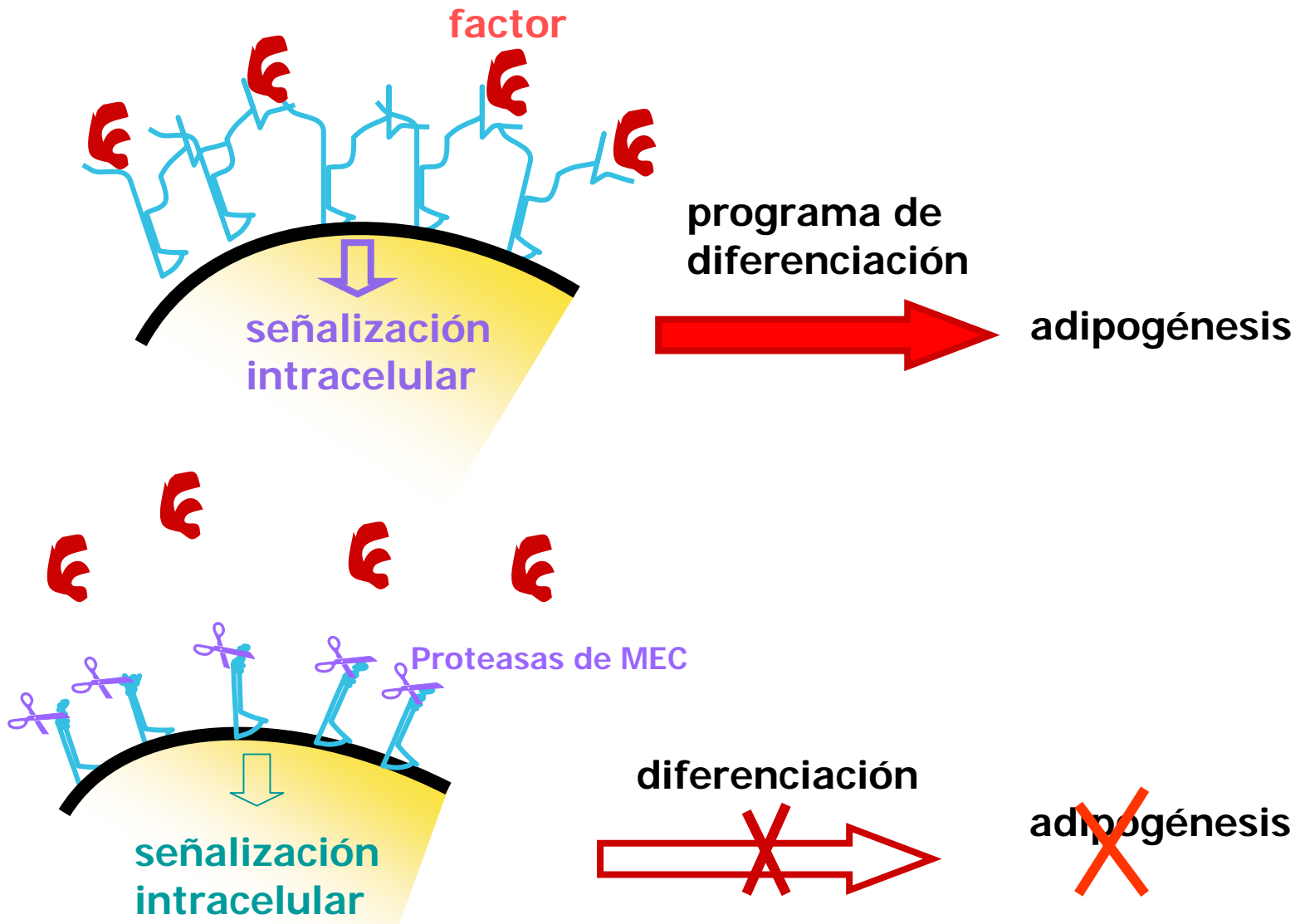
difieren en la proteína y en glicosaminoglicanos

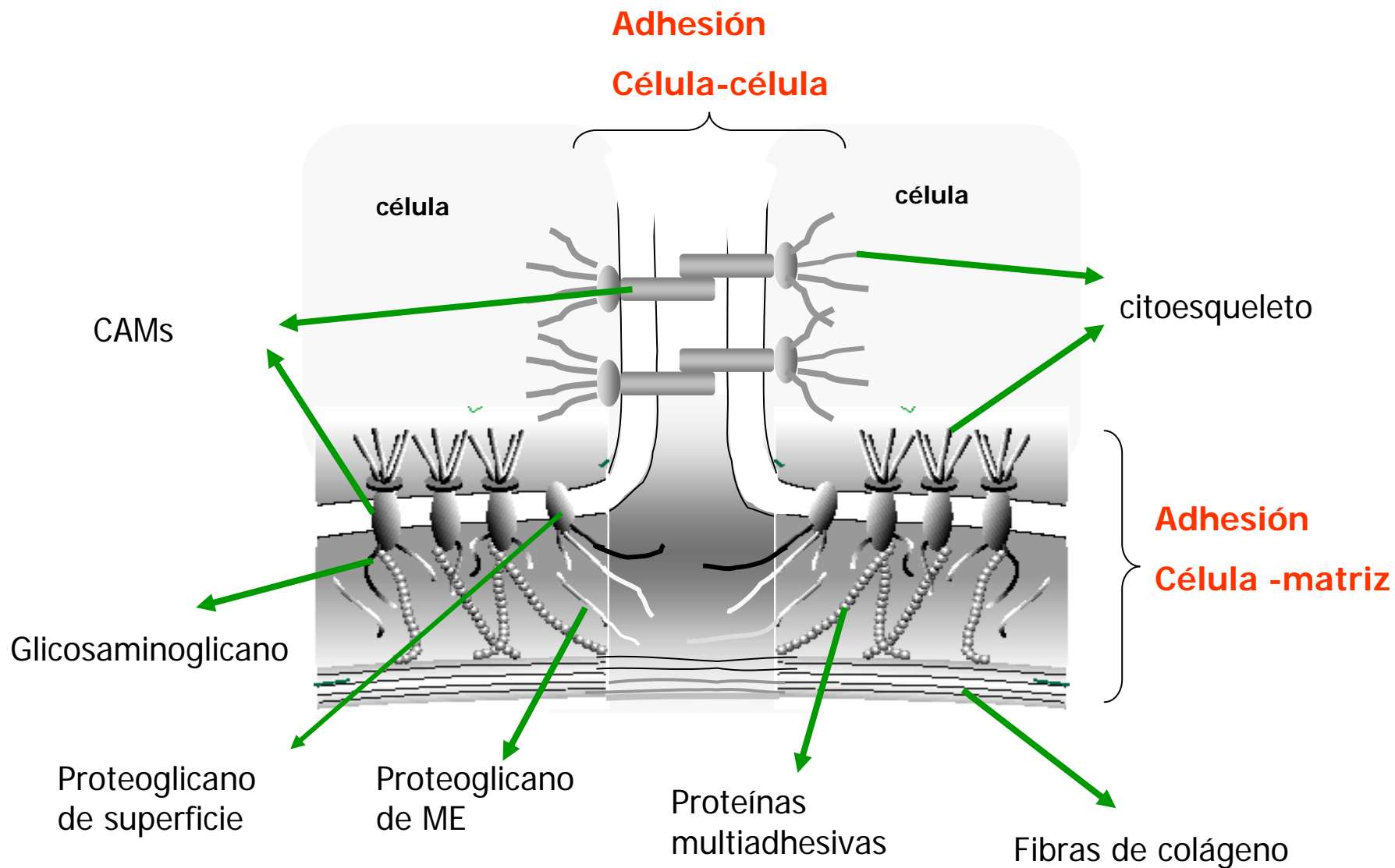
## Papel de proteoglicanos de superficie celular en señalización intracelular



- Reservorio de factores
- Activación del factores
- Control de la concentración de factor libre

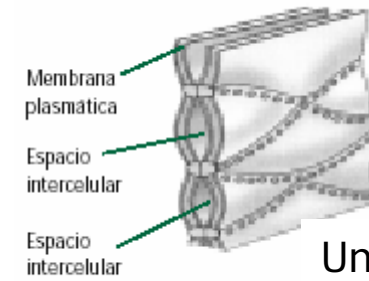
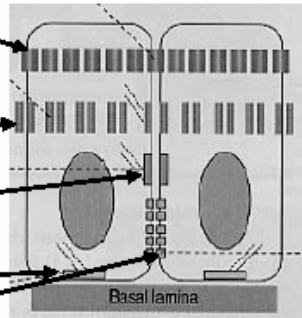
## Papel de las proteasas de matriz extracelular





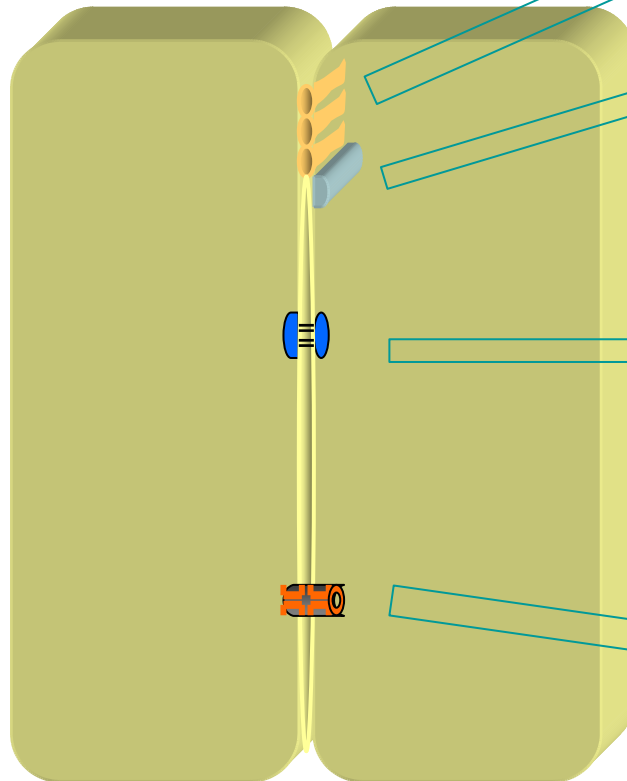
# Uniones especializadas célula-célula

- **Tight junctions**  
=occluding junctions
- **Desmosomes**
  - belt desmosomes  
=zonula adherens
  - spot desmosome  
=macula adherens
- **Hemidesmosomes**
- **Gap junctions**



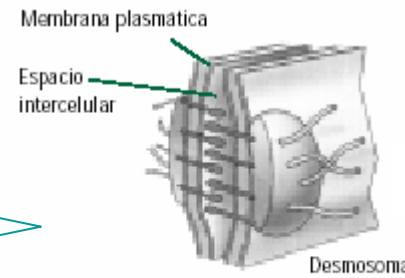
1

Unión estrecha



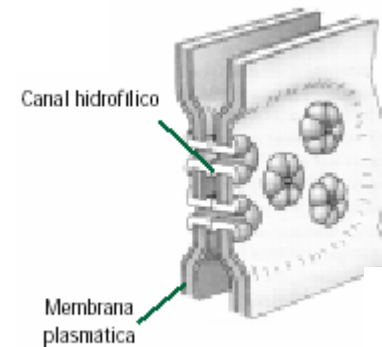
Células epiteliales

Anillo o banda adherente



2

Desmosomas



3

Unión en hendidura

## UNIONES ESTRECHAS

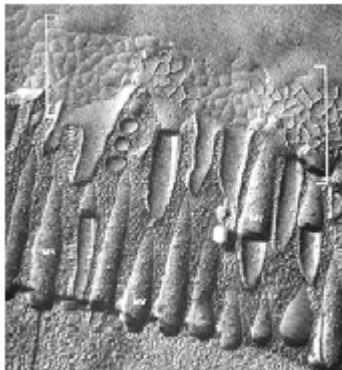
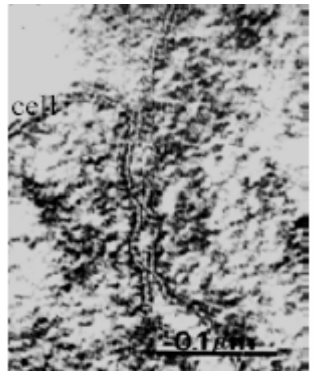
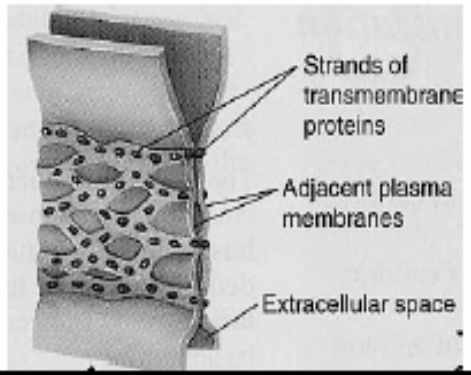
### (tight junctions)

Las caras externas de la membrana plasmática de dos células adyacentes se unen sin dejar espacio entre ellas.

Esta unión ocurre en todo el contorno de las células

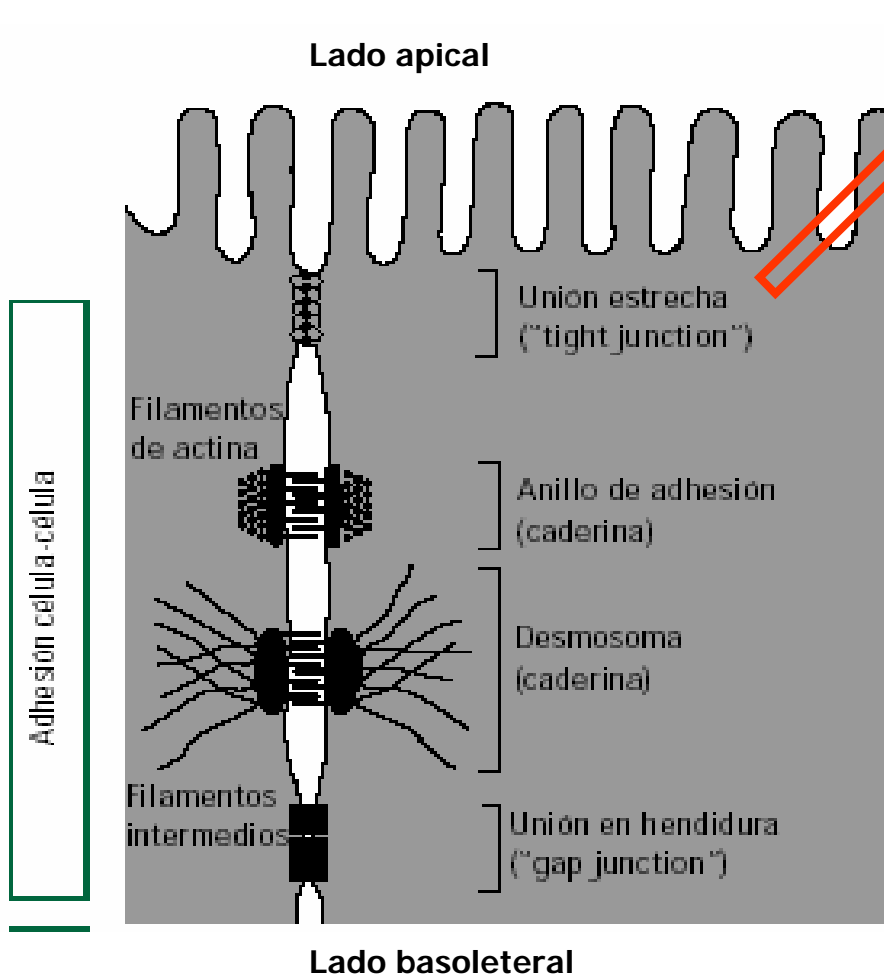
Las uniones estrechas restringen el movimiento de la mayoría de las moléculas orgánicas, pero permiten el paso de iones y de agua.

Las uniones estrechas no se asocian al citoesqueleto.





## UNIONES ESTRECHAS



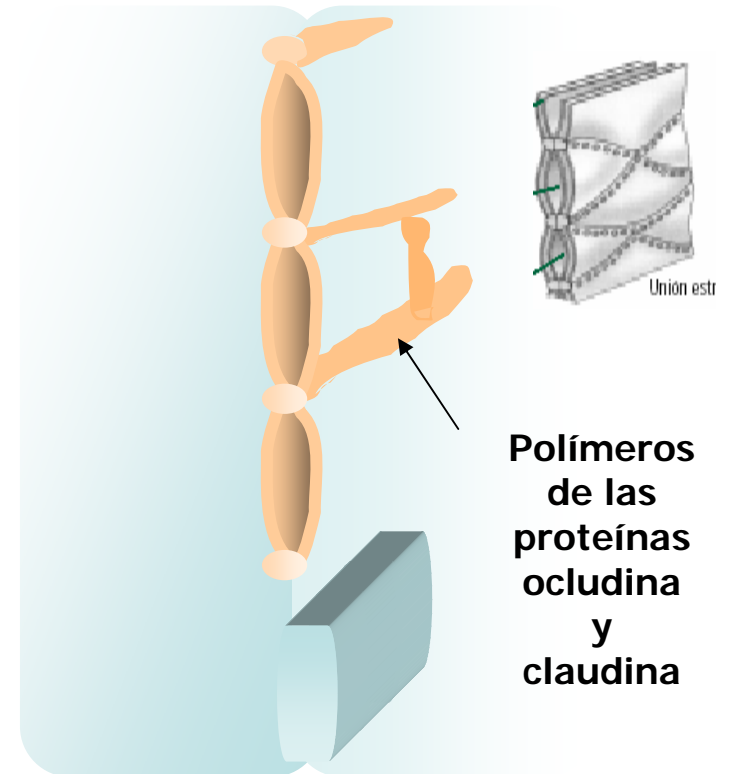
Células epiteliales

Sellos entre células epiteliales

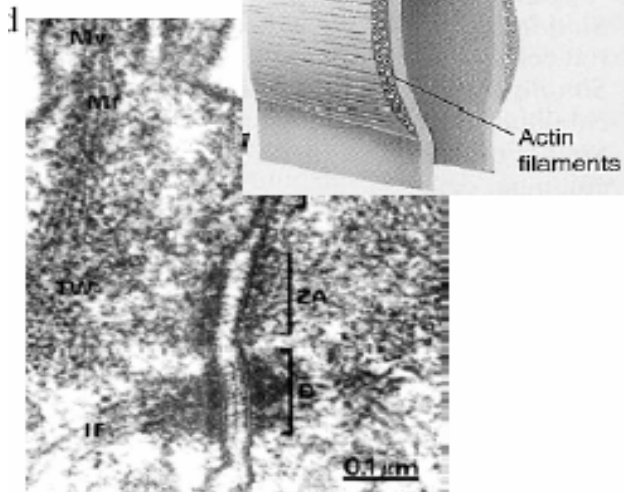
Ubicación próxima a superficie apical

Restringe la difusión de solutos por espacio intercelular

Impide libre difusión de lípidos en cara externa de la membrana



2



## ANILLOS ADHERENTES

### (Belt desmosomes)

Anillo alrededor de la célula  
situado más abajo que las uniones  
adherentes

Están asociados con filamentos de  
actina

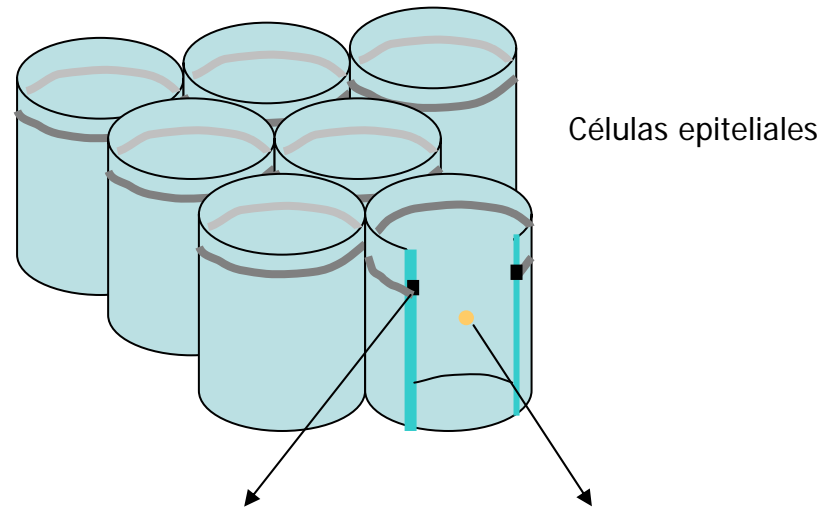
Dejan espacio entre las membranas  
de células adyacentes

Función de anclaje

# ANILLOS ADHERENTES Y DESMOSOMAS

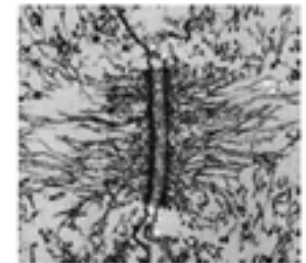
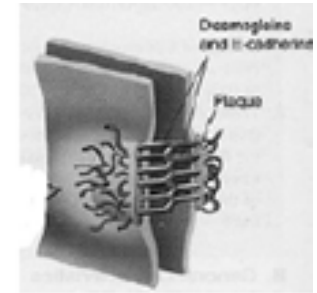
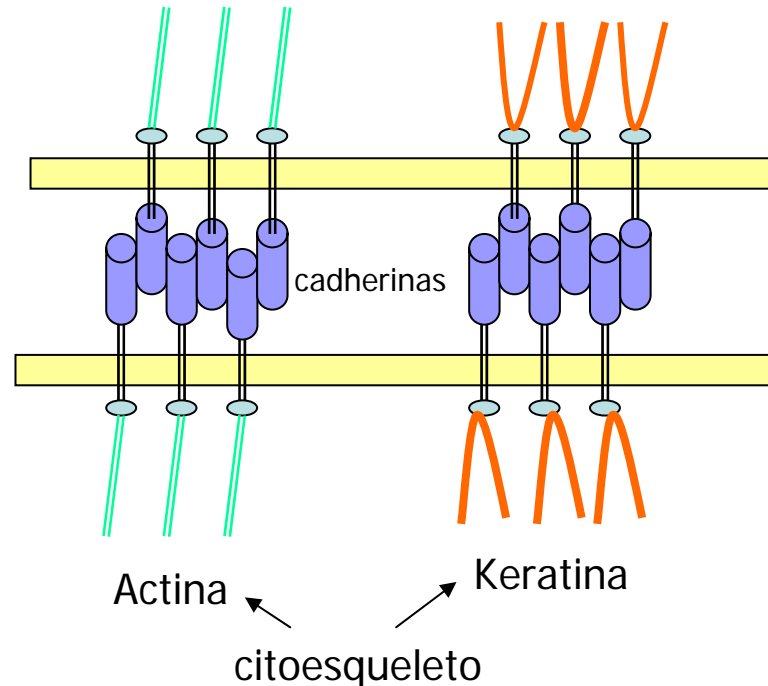
Estructuras proteicas en la cara citoplasmática de las membranas que unen la cadherina con citoesqueleto celular

Proporcionan rigidez a los tejidos y confieren resistencia a las fuerzas mecánicas



Anillos adherentes

Desmosomas



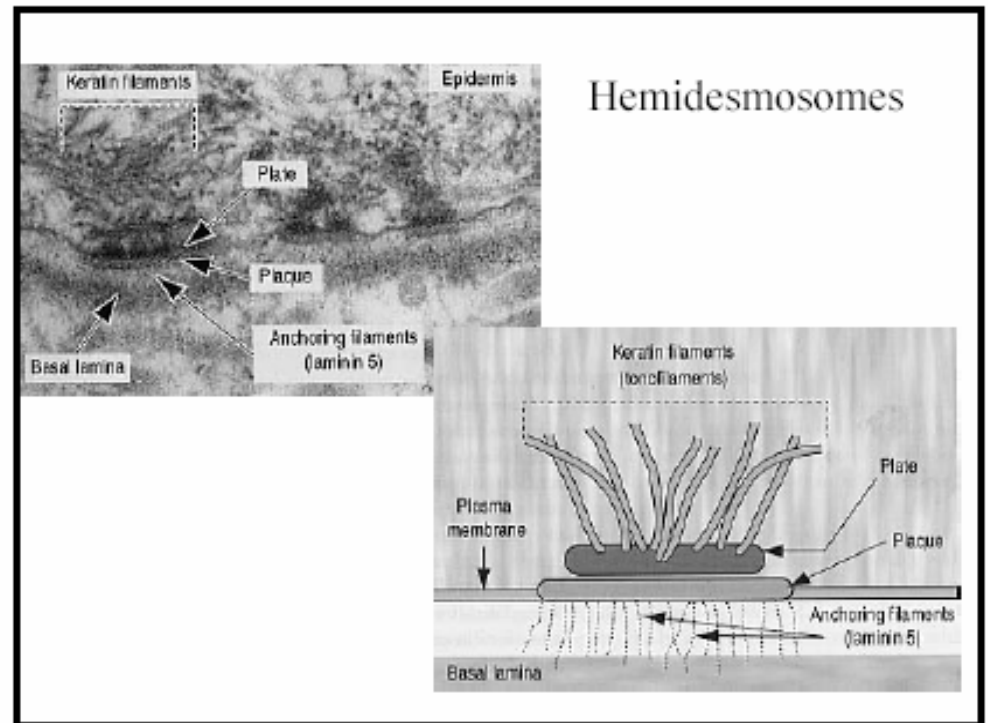
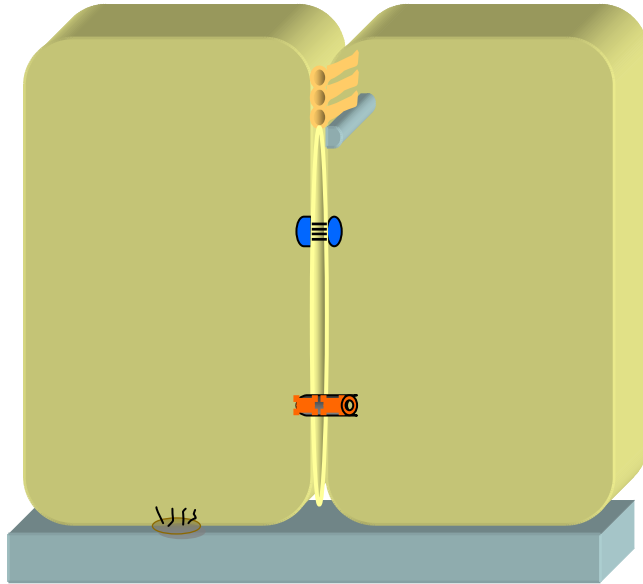
2

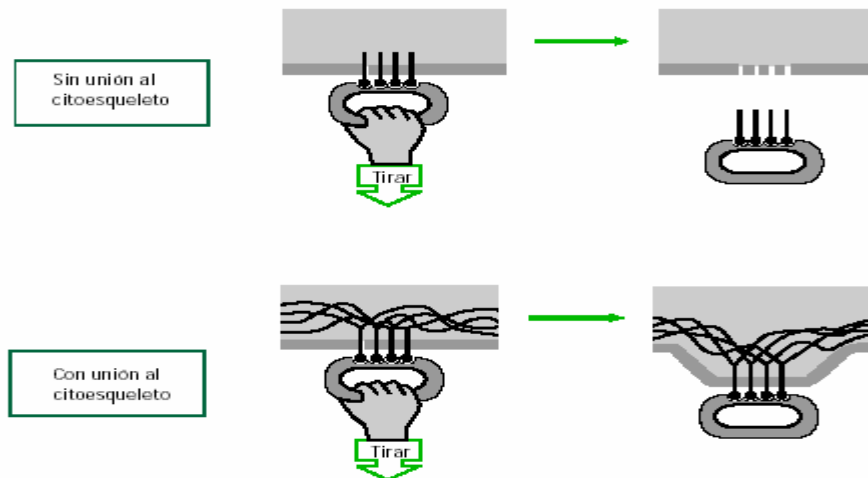
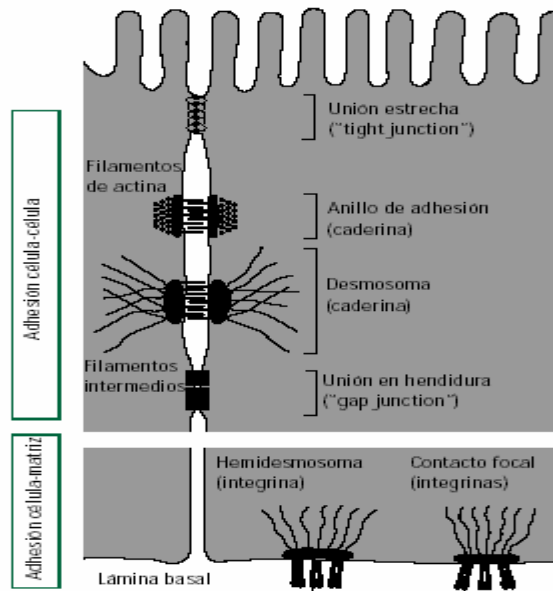
## HEMIDESMOSOMAS

Estructuras asimétricas

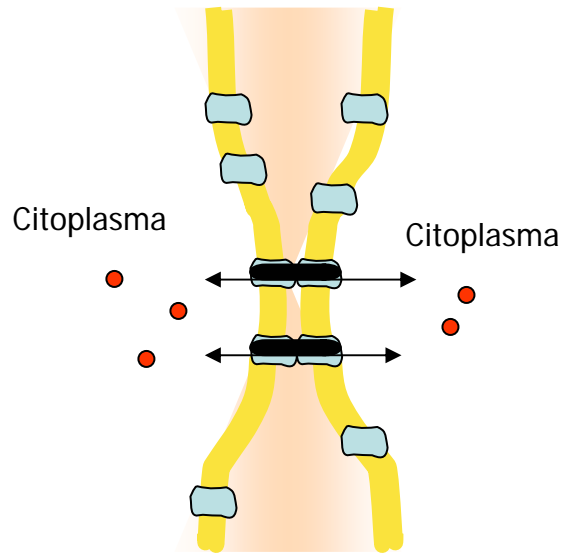
Anclan la cara basal de la célula a la lámina basal

Contiene filamentos de queratina





## UNIONES EN HENDIDURA (Gap junctions)



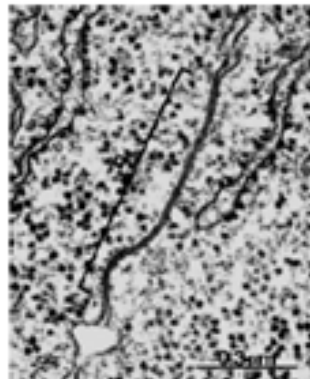
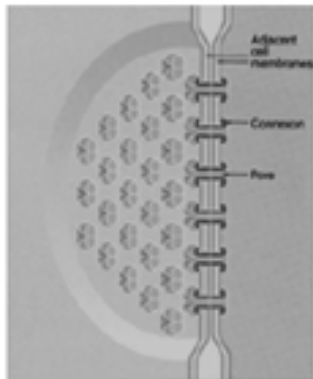
Interconectan el citosol de células adyacentes

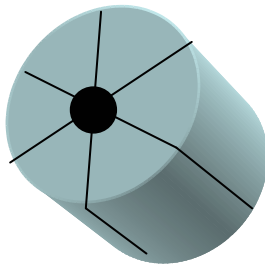
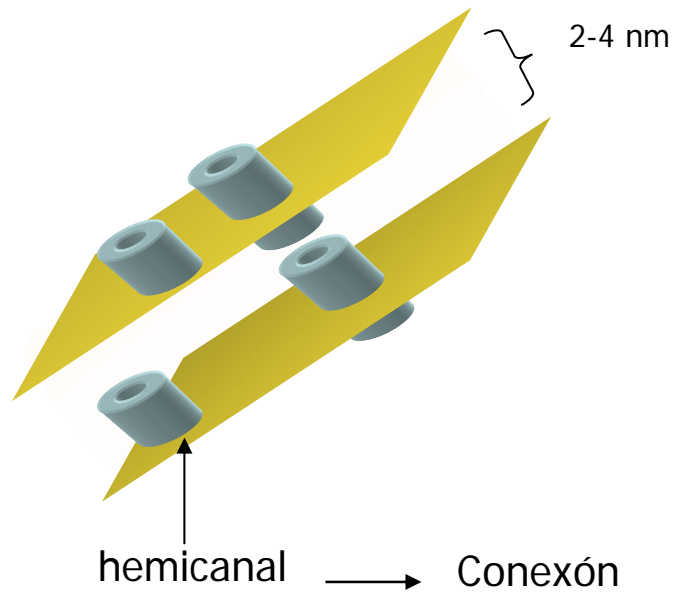
Participan en el traspaso de señales químicas entre células, coordinando la actividad de células vecinas

Permiten el paso de moléculas pequeñas ( $\text{Ca}^{+2}$ , cAMP,  $\text{K}^{+}$ )

Excluyen moléculas grandes

Integración células vecinas





Cilindro con poro central  
que es un canal hidrofílico

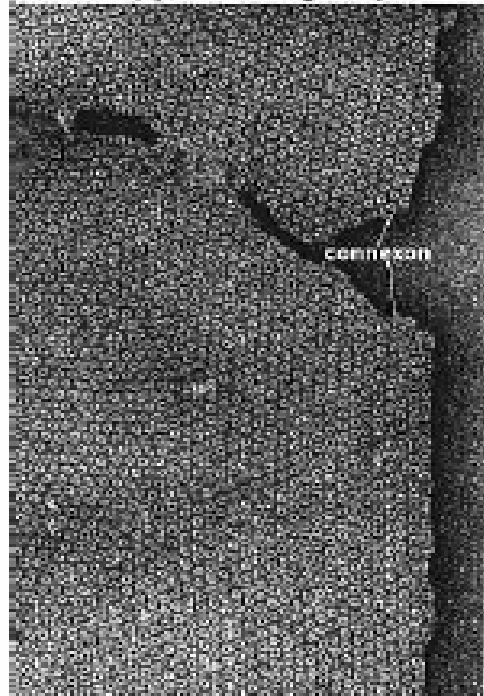
6 unidades de conexina

Distintos genes para conexinas

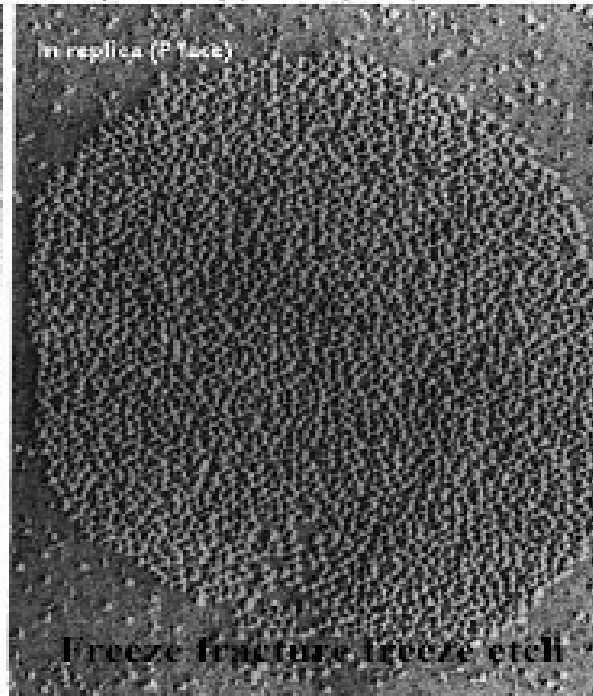
Células expresan uno o varios genes de conexinas

Homo o heteroligómeros (distinta permeabilidad)

Isolated Gap junctions—negatively stained



Replica of Gap junction (nexus)



Thin section-GJ

